

**ANÁLISE DA REMISSÃO DO HIPERTIREOIDISMO APÓS
SUSPENSÃO DE TIONAMIDA COM USO PROLONGADO: UM
ESTUDO TRANSVERSAL**

ANALYSIS OF THE REMISSION OF HYPERTHYROIDISM AFTER
THIONAMIDES SUSPENSION WITH EXTENDED USE: A CROSS-
SECTIONAL STUDY

Manuela Wanderley Carneiro de Albuquerque, Sara Linda Barbosa Gondim de Oliveira,
Patrícia Fernandes Borba de Arruda, Marcos Oliveira Pires de Almeida.

Faculdade Pernambucana de Saúde, Avenida Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861-
Imbiribeira, Recife- PE, 51150-000

Reconhecimento de apoio ao estudo: FPS- Faculdade Pernambucana de Saúde,
através do PIC- Programa de Iniciação Científica.

Autora correspondente: Manuela Wanderley Carneiro de Albuquerque

Telefone pessoal: (81) 99670-6080

E-mail: manu_wanderley@hotmail.com

**Os autores negam quaisquer conflitos de interesse no desenvolvimento dessa
pesquisa.**

RESUMO

Objetivos: avaliar a evolução laboratorial de pacientes hipertireoideos, que usaram tionamidas por pelo menos 3 anos, após a suspensão da droga.**Métodos:** Estudo transversal com componente analítico, desenvolvido entre 2017-2018 em Limoeiro-PE-Brasil que utilizou avaliação de dados de prontuários em pacientes da UPAE, sobre valores de dosagens hormonais por um ano após suspensão da medicação.**Resultados:** Dentre os 56 pacientes, mulheres foram (82,1%), idade <40 anos em 51,8%, Metimazol como droga utilizada em 91,1%. A maioria dos pacientes apresentou TRAb inicial ≥ 3.5 UI/L (80,4%), TRAb na suspensão <3.0 UI/L(80,4%) e TSH na suspensão ≥ 3.0 UI/L em 58,9%.Após a suspensão da droga 53,6% dos pacientes remitiram. A remissão esteve presente em 100% dos com TRAb inicial <3.5 UI/Le em 42.2% dos com TRAb inicial ≥ 3.5 UI/L. Nenhum dos pacientes com TRAb na suspensão da droga ≥ 3.0 UI/L remitiram.Dos que tinham TSH < 3.0 UI/L na suspensão, 13% remitiram, enquanto nos com TSH ≥ 3.0 UI/L 81,8% alcançaram a remissão.**Conclusão:**a remissão do hipertireoidismo ocorre em cerca de metade dos pacientes que usam drogas antitireoidianas, por pelo menos três anos. O valor do TRAb inicial e do TRAb e TSH após a suspensão da droga também se apresentam como preditores da remissão da doença.

Palavras-chaves: Hipertireoidismo; Tionamidas; Doença de Graves.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the laboratory evolution of hyperthyroid patients, who used thionamides for at least 3 years, after drug suspension. **Methods:** A cross-sectional study with an analytical component, developed between 2017-2018 in Limoeiro-PE-Brazil, using data from medical records in patients of the UPAE, on hormone dosage values for one year after medication discontinuation. **Results:** Among the 56 patients, women were (82.1%), age <40 years in 51.8%, Methimazole as a drug used in 91.1%. The majority of the patients presented initial TRAb ≥ 3.5 IU/L (80.4%), TRAb in the suspension <3.0 IU/L (80.4%) and TSH in the suspension ≥ 3.0 IU/L in 58.9%. After the suspension of the drug 53.6% of the patients referred. Remission was present in 100% of patients with initial TRAb <3.5 IU/L and in 42.2% of patients with initial TRAb ≥ 3.5 IU/L. None of the patients with TRAb in drug suspension ≥ 3.0 IU/L reported. Of those with TSH <3.0 IU/L in the suspension, 13% relapsed, while in those with TSH ≥ 3.0 IU/L 81.8% achieved remission. **Conclusion:** Remission of hyperthyroidism occurs in about half of patients using thyroid drugs for at least three years. The value of the initial TRAb and TRAb and TSH after discontinuation of the drug also present as predictors of remission.

Keywords: Hyperthyroidism; Thionamides; Graves' disease.

INTRODUÇÃO

Tireotoxicose é uma síndrome caracterizada pelo aumento das concentrações de hormônios tireoidianos (T3 e T4) na corrente sanguínea. Sua etiologia mais comum é o hipertireoidismo que decorre da hiperfunção da glândula da tireóide¹.

O estímulo para o excesso na produção de hormônios pode ocorrer por diferentes mecanismos, por exemplo, pela via autoimune como acontece na doença de Graves (DG) ou por desenvolvimento de tecido tireoidiano auto-funcionante, ou seja, capaz de produzir hormônios sem a estimulação da tireotrofina ou hormônio tireoestimulante (TSH), como ocorre no bócio multinodular tóxico (BMNT) e no adenoma tóxico (doença de Plummer)².

A DG é a principal causa de hipertireoidismo em regiões onde há suficiência de iodo na dieta, correspondendo a 60-80% dos casos. A enfermidade pode surgir em qualquer idade, mas apresenta pico de incidência entre 20-50 anos de idade com predomínio do sexo feminino³. Foi descrita pela primeira vez em 1835, por Robert Graves, como uma doença autoimune caracterizada por hipertireoidismo associado a bócio, oftalmopatia e a dermatopatia⁴.

A doença é resultado de uma combinação de fatores ambientais e genéticos. Em relação à genética, acredita-se que polimorfismos do HLA-DR, genes imunorreguladores como o CTLA-4, CD25, PTPN22, FCRL3 e CD226, bem como genes do receptor de TSH (TSH-R), auxiliam no surgimento da doença, enquanto o HLA-DRB1 teria um efeito protetor. Já as questões ambientais estariam relacionadas a fatores como o estresse, o qual parece induzir um estado de imunossupressão através da ação neuroendócrina do cortisol, favorecendo a ativação da autoimunidade⁵.

Outros fatores podem estar ligados ao aparecimento da DG, por exemplo, o aumento da ingestão de iodo tem sido associado à doença⁶. Estudos sugerem que a incidência principal em mulheres ocorre pela exposição ao estrógeno, podendo esse hormônio ser considerado um fator de risco, uma vez que é responsável por aumentar a reatividade imunológica⁷.

A DG apresenta como manifestação clínica mais comum um bócio difuso de tamanho variável com consistência firme, presente em 90% dos doentes com menos de 50 anos. Os sintomas sistêmicos mais frequentes incluem hiperatividade, irritabilidade, disforia, fadiga e fraqueza, taquicardia sinusal, palpitações, insônia e a perda de peso. Esses sintomas estão presentes em cerca de 50% dos doentes. Com o avançar da idade a perda de peso e de apetite se sobressaem aos outros sintomas. A pele geralmente apresenta-se quente e úmida, podendo o paciente se queixar de sudorese excessiva, intolerância ao calor e apresentar eritema palmar, urticária, prurido e hiperpigmentação, esta última só em casos mais severos⁸.

A concentração de estradiol encontra-se aumentada pela maior conversão extragonadal da testosterona no estradiol, fato que gera ginecomastia, diminuição da libido e disfunção erétil. Nas mulheres é comum a presença de oligomenorreia ou amenorreia, devido a alterações hormonais semelhantes. O peristaltismo gastrointestinal é acelerado, fato que pode dar surgimento a uma diarreia e, em menor frequência, a uma esteatorreia⁹.

A oftalmopatia de Graves é um sinal ocular específico da doença e está presente em cerca de 50% dos doentes. Apresenta como seus sinais mais frequentes a retração palpebral, decorrente da hiperatividade simpática, e o edema periorbitário. Cerca de um terço dos pacientes exibem, também, proptose e 5-10% apresentam diplopia¹⁰.

A dermatopatia está presente em menos de 5% dos pacientes. Pode decorrer de um traumatismo e se localiza, geralmente, no dorso do pé ou na região pré-tibial. A lesão é caracterizada por uma placa avermelhada ou de cor púrpura em aspecto de casca de laranja e, na maioria das vezes, são assintomáticas. Raramente ocorre prurido e dor local. A acropatia tireoidiana está presente em menos de 1% dos pacientes com a doença e caracteriza-se por um baqueteamento dos dedos. Costuma estar bastante relacionada com a dermatopatia tireoidiana¹¹.

O diagnóstico da DG é simples quando o paciente apresenta tireotoxicose bioquimicamente confirmada associada a bócio difuso à palpação, oftalmopatia e história pessoal ou familiar de distúrbios autoimunes. A presença de bócio difuso associado à oftalmopatia e dermatopatia são suficientes para confirmar o diagnóstico¹². Quando o quadro clínico não é tão evidente, o diagnóstico pode ser feito pela dosagem do TSH e T4 livre que apresentarão concentração diminuída e aumentada, respectivamente. Nos casos de doença subclínica, os níveis de T4 livre podem estar dentro dos limites normais e o de TSH com nível reduzido, sendo necessária a dosagem de T3 que poderá estar aumentado¹³.

Associado aos hormônios, a dosagem dos anticorpos anti-TSH-R (TRAb), é quase sempre positiva, e a sua detecção, quando associada à tireotoxicose, é diagnóstica para a doença⁸. Exames complementares podem ser necessários para diagnóstico diferencial com outras tireotoxicoses quando o quadro clínico não é tão evidente. O diagnóstico pode ser estabelecido pela cintilografia da tireoide, que diferencia a captação difusa e alta da doença de Graves da tireoidite destrutiva, tecido tireoidiano ectópico e tireotoxicose factícia. A cintilografia constitui o exame complementar preferido para o diagnóstico diferencial, embora também possa ser utilizado a determinação do TRAb para avaliar a atividade autoimune¹⁴.

A abordagem terapêutica do hipertireoidismo da DG consiste no controle sintomático com beta-bloqueadores e na redução da síntese de hormônios da glândula tireoide através da administração de tionamidas, iodo radioativo ou cirurgia¹⁵. Independentemente do tratamento escolhido, a monitorização inicial abrange a vigilância clínica periódica e dosagem dos hormônios (T4 livre, TSH e ,quando necessário, T3). É importante saber que o TSH pode permanecer suprimido durante várias semanas após a normalização das frações livres de T3 e T4¹⁶.

O tratamento medicamentoso com fármacos bloqueadores da síntese hormonal – tionamidas – é a principal escolha, tendo como primeira opção o Metimazol (Tapazol®) que inibe a produção dos hormônios tireoidianos nas células foliculares, sua dose inicial é de 10-30 mg/dia e após 6-8 semanas, conforme o controle clínico e hormonal do paciente, é instituída a dose de manutenção de 5-10mg/dia. Outro fármaco disponível é o Propiltiouracil (PTU) com dose inicial de 200-400 mg/dia e após 6-8 semanas, também conforme a evolução do paciente, estabelece-se uma dose de manutenção de 50-100mg/dia. Este fármaco em doses maiores tem ação adicional de reduzir a transformação periférica de T4 em T3 e por isso pode ser a escolha para casos de crise tireotóxica¹⁷.

O efeito mais temido de ambas as drogas é a agranulocitose, a qual ocorre, na maioria das vezes, nos primeiros 90 dias de tratamento. A febre e a odinofagia são manifestações frequentes que devem levar à realização de uma contagem de leucócitos. A hepatotoxicidade ocorre em 0,1-0,2%. O PTU está associado à ocorrência de hepatite alérgica, com elevação das transaminases e necrose hepática maciça. O metimazol está relacionado, raramente, a um processo colestativo. Já a vasculite é mais presente com a utilização do PTU, incluindo a vasculite ANCA positivo. Outros efeitos colaterais

presentes são: reações alérgicas, artralgias, náuseas, trombocitopenia, anemia aplásica, hipoprotrombinemia, hipoglicemia e pancreatite¹⁸.

É indicado que a terapia medicamentosa tenha duração de 12-24 meses, período no qual a remissão da doença ocorre de 30% a 50% dos casos. Se isso não ocorrer o paciente deve ser submetido a outra forma de terapia definitiva, seja o uso do iodo radioativo ou a tireoidectomia, já que a DG é uma doença com potencial para gravidade e com alta morbidade. Entretanto, em alguns casos, devido a vários fatores, o uso das tionamidas não é descontinuado, passando-se a fazer uso das drogas cronicamente¹⁹.

Esse trabalho se propõe a avaliar o comportamento laboratorial de pacientes hipertireoideos, que fizeram uso de tionamidas por pelo menos três anos, após a suspensão do uso da droga.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo tipo corte transversal com componente analítico. A população do estudo foi composta por pacientes hipertireoideos atendidos no ambulatório de endocrinologia na UPAE de Limoeiro-PE que usaram tionamidas por três ou mais anos e que tiveram o uso da droga suspenso por se encontrarem com função tireoidiana controlada.

A coleta de dados ocorreu durante os meses de Abril e Maio de 2018, período em que os pacientes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e convidados a participar através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os dados coletados dos prontuários são referentes as características sociodemográficas, o tempo de uso da droga, droga utilizada e os seguintes exames laboratoriais: TSH ao suspender a droga e após 3,6,12 e 18 meses de suspensão, T4 livre ao suspender a droga e após 3, 6, 12 e 18 meses após a suspensão, T3 ao suspender a droga e após 3,6, 12 e 18 meses após a suspensão e TRAb ao diagnóstico da doença e ao suspender a droga.

Os dados coletados foram armazenados e organizados em Planilha do Excel 2010 a fim de serem analisados estatisticamente através do Software SPSS 13.0 (Statistical Package For the Social Sciences). Os testes foram aplicados com 95% de confiança, através do Teste Exato de Fisher e Teste Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e o Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov para as variáveis quantitativas. Os resultados foram dispostos em tabelas com suas respectivas frequências absoluta e relativa. Já as variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. A comparação com mais de dois

grupos foi realizada através do Teste t Student (Distribuição Normal) e Mann-Whitney (Não Normal).

O nível de significância adotado foi $p < 5\%$ ($p < 0,05$). O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), sob número de parecer 2.597.395.

RESULTADO

O total de pacientes da UPAE analisados no período da pesquisa foi de 56, sendo todos portadores de Doença de Graves. A amostra é composta por 46 (82,1%) pacientes do sexo feminino e 10 (17,9%) do sexo masculino. Do total de pacientes, 29 (51,8%) apresentam < 40 anos e 27 (48,2%) possuem \geq 40 anos. A média de idade foi 39.8 anos (DP 5,2). Quanto à droga usada para o tratamento, 51 (91,1%) pacientes fizeram uso do Metimazol e 5 (8,9%) utilizaram Propiltiouracil. A média de tempo em uso da droga pelos pacientes, antes da suspensão, foi 41.8 meses (DP 4,6). Em relação ao valor inicial do TRAb no diagnóstico da doença, 11 (19,6%) pacientes apresentaram TRAb<3.5 UI/L e 45 (80,4%) apresentaram TRAb \geq 3.5UI/L. Já em relação ao TRAb na suspensão da droga, 45 (80,4%) apresentaram valor < 3.0UI/L, enquanto que 11 (19,6%) \geq 3.0UI/L. No que se refere ao valor do TSH na suspensão da droga, 23 (41,1%)apresentavam TSH <3.0UI/L, enquanto, 33 (58,9%) dos pacientes possuíam valor do TSH \geq 3.0UI/L. Por fim, 30 (53,6%) pacientes obtiveram a remissão da Doença de Graves.

Nos pacientes de sexo feminino, 27 (58,7%) apresentaram remissão. Em contrapartida, nos pacientes de sexo masculino, 3 (30%) remitiram. Nos pacientes com < 40 anos, 15 (51,7%) apresentaram remissão. Já nos pacientes com idade \geq 40 anos, 15 (55,6%) obtiveram remissão. Em relaçãoa droga utilizada, dos pacientes que fizeram uso de Metimazol, 29 (56,9%) remitirame dos que utilizaram Propiltiouracil apenas 1 (20%) obteve remissão. Foi visto que, dos 56 pacientes, os que possuíam TRAb inicial<3,5UI/L obtiveram remissão em 100% (11 pacientes), enquanto que dos pacientes com TRAbinicial \geq 3.5UI/L, 19 (42,2%) remitiram. No que se refere ao valor do TRAb na suspensão da droga, dos pacientes com TRAb<3.0 UI/L, 30 (66,7%) apresentaram remissão. Todavia, nenhum paciente com TRAb \geq 3.0UI/Lapresentou

remissão.No que se refere ao valor do TSH, 27 (81,8%) dos que apresentaram remissão possuíam $TSH \geq 3.0$ UI/L. Em contrapartida, apenas 3 (13%) dos com $TSH < 3$ UI/L apresentaram remissão.A média do valor do TSH na suspensão da droga nos pacientes que remitiram foi 4.33UI/L.Não foram relevantes para a remissão as variáveis de idade ($p= 0.774$), sexo ($p=0.162$) e a droga utilizada ($p=0.172$). Contudo, o valor do TRAb inicial e na suspensão da droga e o valor do TSH na suspensão apresentaram relevância para a remissão da doença, respectivamente, de $p=0.001$, <0.001 e <0.001 .

Do total da amostra, 26 (46,4%) apresentaram recidiva. Dentro desse grupo, a recidiva ocorreu dentro dos primeiros 6 meses de suspensão da droga em 11 (42,3%) e dentro de 12 meses em 15 (57,7%). Dentre os que possuíam $TSH < 3.0$ UI/L após 6 meses, 72,2% tiveram recidiva e 80% dos que possuíam $TSH < 3.0$ UI/L após 12 meses evoluíram com recidiva.

DISCUSSÃO

A análise da remissão do hipertireoidismo após a suspensão de tionamidas em uso prolongado é de fundamental importância uma vez que ressalta as principais variáveis que influenciam no processo de remissão. Portanto, o conhecimento dessas variáveis torna possível uma adequada propedêutica, minimizando, conseqüentemente, os efeitos adversos e custos gerados pelo uso prolongado dos medicamentos.

No presente estudo, um total de 56 pacientes atenderam aos critérios de inclusão determinados. Segundo a análise estatística, o sexo feminino foi predominante, respondendo por 82,1%, fato que é corroborado a partir de um estudo realizado na Grã Bretanha com 2779 adultos no qual a taxa de mulheres com hipertireoidismo é cerca de 10 vezes maior do que a taxa do sexo masculino²⁰. Além disso, outro estudo realizado em pacientes portadores de Doença de Graves no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) mostrou que dos 107 pacientes avaliados, 93 são mulheres e 14 são homens, fator semelhante ao encontrado em nosso estudo. Acredita-se que essa frequência maior no sexo feminino poderia ser devido à influência do estrógeno nas células do sistema imune, particularmente nas células B²¹.

A média de idade dos pacientes portadores da Doença de Graves encontrada em nosso estudo foi de 39,8 anos, semelhante ao que foi encontrado em um estudo realizado no Hospital de Santa Maria, em Lisboa, onde a média de idade dos pacientes portadores da doença foi de 38,48 anos²⁴. Essa relação pode ser explicada pelo fato de o estrógeno também possuir a capacidade de estimular a produção de TSH. Como essa faixa etária, em geral, está relacionada com o período do climatério, há a redução nos níveis do estrógeno, desencadeando o hipertireoidismo^{22,23}.

No nosso estudo verificamos que as variáveis idade e sexo não foram relevantes para a remissão da doença $p= 0.774$ e $p= 0,162$, respectivamente. Em contrapartida, uma pesquisa realizada com 536 pacientes com Doença de Graves no Queen Elizabeth Hospital, Reino Unido, mostrou que pacientes com < 40 anos apresentam menos chance de remissão da doença (32,6%)²¹. Nesse mesmo estudo foi encontrado que o sexo masculino está associado à falha na resposta medicamentosa e maior índice de recidiva. Entretanto, acreditamos que essa diferença entre os sexos é pouco significativa tendo em vista o pequeno número de pacientes do sexo masculino. Em relação a importância da idade no desfecho, acreditamos que essa diferença encontrada entre os estudos ocorra devido a nossa amostra possuir uma distribuição de idades semelhantes, apresentando um desvio padrão de 5.2.

A droga mais usada pelos pacientes do presente estudo foi o metimazol e não foi encontrada relevância para a remissão o tipo de medicamento usado ($p= 0.172$). Acredita-se que a preferência pelo uso do metimazol se deva a grande vantagem da dose única diária, efeitos colaterais dose-dependentes (raros com dose $< 20\text{mg}/\text{dia}$) e potencial de hepatotoxicidade menos grave¹⁷.

No presente estudo foi analisado que após 12 meses de suspensão da droga, 53,6% dos pacientes apresentaram normalidade nos valores dos hormônios tireoidianos, configurando a remissão. Em outra pesquisa realizada no HUCFF, semelhante a nossa, a remissão da doença foi observada em 58 (45,7%) pacientes²⁵. O processo de remissão da doença nos pacientes tratados por no mínimo 6 meses ocorreria uma vez que tais drogas são capazes de bloquear a síntese hormonal e, segundo alguns pesquisadores, capazes de alterar o curso do processo auto-imune subjacente¹⁷.

O valor do anticorpo anti-receptor do TSH se mostrou um dos principais fatores relacionados à remissão da doença. Ao ser diagnosticado a doença de Graves, o valor do

TRAb se mostrou bastante relevante, uma vez que todos os pacientes que possuíam valor < 3.5 UI/L alcançaram a remissão da doença e apenas 42,2 % dos pacientes com valor ≥ 3.5 UI/L tiveram remissão. Todavia, um estudo feito no instituto de endocrinologia da universidade de Pisa, Itália, realizado com 306 pacientes demonstrou que a taxa de remissão do hipertireoidismo ocorreu em apenas em 46,6% dos pacientes com TRAb < 3.0 UI/L enquanto que valores ≥ 3.0 UI/L obtiveram remissão em apenas 15%²⁶. Acreditamos que os distintos resultados provavelmente podem ser justificados pelas diferentes metodologias empregadas na detecção dos anticorpos e na diferença da população estudada, com distintos fatores genéticos e externos, por exemplo, a ingesta de iodo. Estudos comprovam que o déficit de iodo dificulta a ação estimulante de títulos baixos de TRAb, estando, nesses casos, presentes maiores títulos do anticorpo no curso da doença²⁷. Tendo em vista esse fator, é conhecido que países europeus, como a Itália, possuem uma deficiência na ingesta desse íon, podendo explicar a baixa remissão da doença nessas regiões. Enquanto que, no Brasil, há um excesso na ingesta do iodo²⁸.

O valor do TRAb após a suspensão da droga também apresentou importante relevância, pois nenhum dos pacientes que possuíam valor ≥ 3.0 UI/L teve remissão. Entretanto, 66,7% dos que possuíam valor < 3.0 UI/L apresentaram remissão. Essa capacidade de predição do desfecho também foi encontrada em uma metanálise de 18 estudos publicados que encontrou associação entre níveis séricos elevados de TRAb após tratamento e maior índice de recidiva da doença²⁹.

Os pacientes do nosso estudo apresentaram uma média de TSH 3.17 UI/L, após um ano de suspensão da droga. Assim como os pacientes de um estudo semelhante realizado em Paris, França na faculdade de medicina de St. Antoine, onde os pacientes tiveram média de TSH 3.3 UI/L³⁰. O valor do TSH também influi na taxa de remissão da doença de Graves, em nosso estudo 81,8% dos que remitiram apresentavam TSH ≥ 3

UI/L. Isso condiz com a resposta ao tratamento, uma vez que, níveis elevados de TSH suprimem a produção dos hormônios tireoidianos, proporcionando o eutireoidismo¹⁷.

Alguns estudos têm demonstrado que níveis reduzidos de TSH após cerca de um mês da suspensão da droga, relaciona-se com a recidiva da doença^{30,31,32}. Como foi visto em nosso estudo, em que dentre os pacientes que tiveram recidiva da doença em 6 meses, 72,7% possuíam TSH < 3.0 UI/L e dentre os que tiveram recidiva em 12 meses, 80% possuíam TSH < 3.0 UI/L.

Concluimos, baseado nos nossos achados, que a remissão do hipertireoidismo ocorre em cerca de metade dos pacientes que usam drogas antitireoidianas, por pelo menos três anos. Verificamos também que o valor do TRAb inicial é um importante determinante para essa remissão, tendo em vista que este anticorpo é o principal agente causador da doença. O valor do TRAb e do TSH após a suspensão da droga também se apresentam como preditores do sucesso do tratamento. Porém mais estudos se fazem necessários para corroborarem ou não com os resultados encontrados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. dos Santos TARR, Pina ROG, de Souza MTP, Chammas MC. Graves' Disease Thyroid Color-Flow Doppler Ultrasonography Assessment: Review Article. *Health (Irvine Calif)* [Internet]. 2014;6(12):1487–96. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=47233&#abstract>
2. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V., Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* [Internet]. 2012;22(12):1200–35. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2012.0205>
3. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99(1):39–51.
4. Neves C, Alves M, Delgado JL, Medina JL. Doença de Graves. *Arq Med*. 2008;22(4–5):137–46.
5. Volpe R. Immunoregulation in Autoimmune Thyroid-Disease. *Thyroid*. 1994;4(3):373–7.
6. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(26):2783–93. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa054022>
7. Da Silva JA. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1995;54(1):6–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1005500&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Eetman ANPW. Graves 'd isease. 2000;

9. Brent GA. Graves ' Disease. 2008;2594–605.
10. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2003;24(6):802–35.
11. Schwartz KM, Fatourech V, Ahmed DDF, Pond GR. Extensive personal experience: Dermopathy of graves' disease (pretibial myxedema): Long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):438–46.
12. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *C Can Med Assoc J* [Internet]. 2003;168(5):575–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615754>
13. Luiza Maia A, Scheffel RS, Laurini Souza Meyer E, F S Mazeto GM, Amaral de Carvalho G, Graf H, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3).
14. Fiske M, Campagna J, Conlisk C. Review : An Examination of 131I Dosages for Treatment of Graves ' Disease. 2008;4(March):48–50.
15. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1995;273(10):808–12. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0028926303&partnerID=40&md5=59868e4c892472954fbfe72ae754c7a8>
16. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines

- of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* [Internet]. 2011;21(6):593–646. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2010.0417>
17. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2001;45(6):609–18. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000600014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 18. Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, Takamatsu J, Komaki GEN, Matsubayashi S, et al. Development of Spontaneous Hypothyroidism in Patients. 2015;69(1):3–7.
 19. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: A prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *JClinEndocrinolMetab*. 1990;70(3):675–9.
 20. Evanst JG, Hasan DM, Rodgerss H, Tunbridges F, Young ET. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. 1995;55–68.
 21. Hyperthyroidism G, Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, et al. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for. 2014;85(3):1038–42.
 22. Moreira MV. Hipertireoidismo e sua incidência em mulheres acima de 50 anos.
 23. Moura CCP De, Ciências D De. Regulação da Síntese e Secreção de Tireotrofina. 2004;48.
 24. Santos AM, Nobre EL, Costa GE, Nogueira PJ, Macedo ANA, Castro JJDE, et al. STRESS E DOENÇA DE GRAVES Relações entre o número e o impacto dos

- acontecimientos geradores de Stress e o início da Doença de Graves. 2000;2:423–7.
25. Peixoto MC, Coeli CM. artigo original. 2005;49.
 26. Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, et al. Clinical Features of Patients with Graves ^{â€™} Disease Undergoing Remission After Antithyroid Drug Treatment. 1997;7(3):369–75.
 27. Hernando CA, Megías SM, Peña RE, Piñero BV, Alonso AM, Paz IPDE. Originales Factores pronósticos de recidiva , presentes en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow tratada con antitiroideos OF GRAVES-BASEDOW ' S DISEASE TREATED WITH. Endocrinol y Nutr [Internet]. Elsevier; 2002;49(2):38–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922\(02\)74425-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922(02)74425-2)
 28. Degree of public health significance of iodine nutrition based on median urinary iodine : 1993-2006. 2009;29(3):2009.
 29. Carayon P. Meta-Analysis Receptor Antibodies on Long Term Remission after Medical Therapy of Graves ' Disease *. 2014;78(1):98–102.
 30. Talbot JN, Duron F, Aubert P. Thyroglobulin , thyrotropin and thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins assayed at the withdrawal of antithyroid drug therapy as predictors of relapse of Graves ^{â€™} disease within one year. 1989;589–95.
 31. Wood WEA. Short reports Role of TSH measurements in predicting the outcome of treatment for Graves ^{â€™} disease following drug therapy. 1995;222–4.
 32. Kawai K, Tarnal H, Yatsubayashi S, Mukuta T. A study of untreated Graves '

patients with undetectable TSH binding inhibitor immunoglobulins and the effect of anti-thyroid drugs. 1995;551–6.

ILUSTRAÇÕES

Tabela 1- Fatores associados à remissão da doença de Graves após pelo menos três anos de uso de droga antitireoidiana. Recife 2018.

Variáveis	Remissão		p-valor
	Sim n (%)	Não n (%)	
Idade			
< 40	15 (51,7)	14 (48,3)	0,774 *
≥ 40	15 (55,6)	12 (44,4)	
Sexo			
Feminino	27 (58,7)	19 (41,3)	0,162 **
Masculino	3 (30,0)	7 (70,0)	
Droga			
Metimazol	29 (56,9)	22 (43,1)	0,172 **
Propiltiouracil	1 (20,0)	4 (80,0)	
Trab.: Inicial do diagnóstico			
< 3,5	11 (100,0)	0 (0,0)	0,001 *
≥ 3,5	19 (42,2)	26 (57,8)	
Trab.: Na suspensão da droga			
< 3,0	30 (66,7)	15 (33,3)	< 0,001 *
≥ 3,0	0 (0,0)	11 (100,0)	
TSH			
< 3,0	3 (13,0)	20 (87,0)	< 0,001 *
≥ 3,0	27 (81,8)	6 (18,2)	

(*) Teste Qui-Quadrado (**) Teste Exato de Fisher